

# DIRECTIVES POUR LA CULTURE DU CANNABIS A USAGE MEDICAL

Annexe à la réglementation du Ministère de la Santé, du Bien-être et du Sport de décembre 2002, GMT/BMC 230685, contenant la police de la ligne de conduite pour les décisions en application de l'Acte d'Exemption de l'Opium (Police de Directives de l'Acte d'Exemption de l'Opium).

(Traduction autorisée en langue anglaise)

- 1 INTRODUCTION
- 2 GENERALITES
- 3 PERSONNEL ET FORMATION
- 4 LOCAUX ET SANITAIRES
- 5 EQUIPEMENT
- 6 GRAINES ET MATERIEL DE REPRODUCTION
- 7 CULTURE
- 8 RECOLTE
- 9 TRANSFORMATION PRIMAIRE
- 10 CONDITIONNEMENT
- 11 STOCKAGE ET DISTRIBUTION
- 12 DISPOSITIONS PARTICULIERES DESTINEES A LA PRODUCTION DE CANNABIS A USAGE MEDICINAL DE QUALITE CONSTANTE
- 13 TRACABILITE
- 14 SURVEILLANCE ET SECURITE DU MATERIEL

## 1. Introduction

Sous certaines conditions, le gouvernement hollandais autorise la culture du cannabis à des fins médicales. Dans le cas de plantes cultivées dans ce but, le mode de culture et le procédé de transformation primaire déterminent la qualité et les propriétés de l'élément pharmacologique final. Les plantes médicinales présentent une composition complexe qui ne peut être déterminée, et ce dans une certaine limite, que par des analyses chimiques et biologiques. C'est pourquoi, afin d'assurer une qualité continue du produit fini, il est nécessaire de fixer des règles strictes dans toutes les étapes de la production. Ces étapes sont, la culture, la récolte et la transformation primaire.

Les directives suivantes portant sur la culture, la récolte et la transformation primaire du cannabis constituent une assurance de qualité qui va dans le sens des exigences énoncées précédemment. L'office du Cannabis Médical (Bureau voor Medicinale Cannabis) fera les contrôles sur la base de ces exigences.

Ces directives sont issues de la réglementation générale pour la Bonne Conduite Agricole du Groupe de Travail sur les Médicaments et Produits Phytogènes de l'Agence Européenne d'Évaluation du Médicament (EMA).

Ceci est une traduction de la traduction en langue anglaise, non autorisée, du document original en Néerlandais.

## 2. Généralités

2.1 Ces directives s'appliquent à la culture, la récolte et la transformation primaire des plants de cannabis destinés à l'usage médical ou à des préparations pharmacologiques. Ces directives doivent se lire conjointement à celles du « Good Manufacturing practice » Européen (GMP) portant sur les produits pharmacologiques actifs. Elles s'appliquent à toutes les méthodes de production, y compris les méthodes d'agriculture biologique. De plus, ces directives fixent des standards supplémentaires pour la production et la transformation de matériel de départ dans la mesure où elles décrivent les étapes importantes de la production nécessaire à l'obtention d'une qualité satisfaisante reproductible de façon continue.

2.2 L'objectif principal de ces directives est d'accroître la régularité des médicaments préparés à partir du cannabis en établissant un standard de qualité approprié pour le cannabis médical. Il est particulièrement important que le cannabis soit :

- produit dans des conditions d'hygiène réduisant au minimum le risque de contamination microbienne ;
- produit dans des conditions réduisant à leur minimum les risques négatifs sur les plantes pendant la culture, la transformation et le stockage.
- produit dans des conditions telles que les propriétés thérapeutiques du produit final soient constantes et reproductibles.

## 3. Personnel et formation

### 3.1 Formation

3.1.1 Le personnel doit avoir bénéficié de la formation botanique et horticole adéquate avant d'intervenir dans la culture du cannabis.

3.1.2 Le personnel affecté à la production doit être spécifiquement formé aux méthodes de culture utilisées.

3.1.3 La procédure de production initiale doit être conforme à la réglementation en matière d'hygiène agroalimentaire.

## 3.2 Hygiène

3.2.1 Tout le personnel amené à manipuler le produit doit s'astreindre à une bonne hygiène personnelle.

3.2.2 Les personnes souffrant de maladies infectieuses transmissibles par la nourriture, y compris la dysenterie ou les porteurs de ces germes ne doivent pas accéder à des zones dans lesquelles elles pourraient être en contact avec le produit.

3.2.3 Les personnes souffrant de blessures ouvertes, d'inflammations ou d'infections cutanées doivent être provisoirement suspendues d'accès aux zones dans lesquelles elles pourraient entrer en contact avec le cannabis ou l'un de ses composants, à moins qu'elles ne portent des vêtements de protection ou/et des gants jusqu'à complète guérison.

3.2.4 Le personnel doit être protégé du contact avec des éléments toxiques ou potentiellement allergisants par des vêtements de protection adaptés.

## 4. **Locaux et sanitaires**

4.1 Les pièces dans lesquelles est traitée la récolte doivent être propres, bien ventilées et ne pas servir à d'autres activités.

4.2 Les bâtiments doivent être conçus de telle façon que les plantations soient à l'abri des parasites et des animaux domestiques.

4.3 Le cannabis à usage médical doit être stocké :

- dans des emballages adaptés ;
- dans des pièces dont le sol est en ciment ou similaire, facile d'entretien ;
- sur des palettes ;
- à une distance convenable des murs ;

Les lots d'origines différentes doivent être bien séparés afin d'éviter les contaminations croisées.

Les lots issus de la culture biologique doivent être stockés séparément des lots produits selon une culture classique.

4.4 Les bâtiments réservés au traitement des plantes doivent offrir des vestiaires et des installations sanitaires.

## 5. **Équipement**

5.1 L'équipement utilisé pour produire ou transformer la plante doit être facile à nettoyer afin de réduire au maximum le risque de contamination.

5.2 Les équipements et les machines doivent être de conception simple afin d'en permettre l'accès facile. Les machines utilisées pour l'épandage de fertilisants ou de traitements phytosanitaires doivent être calibrées avec grande précision.

5.3 Les équipements en bois sont proscrits. Dans les cas où des équipements en bois seraient malgré tout utilisés, (palettes) ceux-ci ne doivent pas entrer en contact direct avec des produits chimiques ou du matériel contaminé, afin de prévenir la contamination du produit herbacé.

5.4 L'équipement et les machines utilisés pour la récolte doivent être propres et en parfait état de fonctionnement. Les éléments de machinerie en contact direct avec la plante doivent être nettoyés régulièrement et ne doivent pas être souillés par de l'huile ou toute autre contamination, y compris les résidus végétaux.

## 6. **Graines et matériel de reproduction**

6.1 Les graines et le matériel de reproduction doivent être identifiés du point de vue botanique quant à leurs espèces, variétés, chimiotypes et origines. Le matériel utilisé doit être traçable. Le matériel doit être, autant que faire se peut, indemne de parasites ou de maladies, afin de garantir un développement dans de bonnes conditions.

6.2 Il convient d'utiliser des boutures de plant femelle comme matériel de propagation pour la production du cannabis.

6.3 Pendant toute la durée du processus de production (pousse, récolte, séchage, emballage), la présence de plants mâles et celle d'espèces différentes de cannabis ou même de plantes étrangères au chanvre ou leurs parties, doit être contrôlée. Toute impureté doit être instantanément enlevée.

## 7. **Culture**

7.1 Sol et fertilisation

7.1.1 Le cannabis destiné à l'usage médical doit être cultivé sur un sol indemne de boues, de métaux lourds, de résidus de pesticides ou autres produits chimiques. De plus, toute utilisation de produit chimique doit être maintenue aux doses utiles minimales.

7.1.2 L'engrais utilisé doit être parfaitement composté et indemne de matières fécales humaines. L'irrigation doit être contrôlée et adaptée aux besoins du plant de cannabis. L'usage de fertilisants doit être tel que le lessivage soit réduit au minimum.

7.2 Irrigation

7.2.1 L'irrigation doit être contrôlée pour répondre aux besoins du plant de cannabis.

7.2.2 L'eau d'irrigation doit contenir aussi peu d'agents de contamination tels que matières fécales, métaux lourds pesticides et substances toxiques, que possible.

7.2.3 Tout labour doit être adapté aux besoins spécifiques de la plante. L'usage d'herbicides et de pesticides doit être évité autant que possible. L'usage et le stockage des pesticides doit se faire suivant les instructions du fabricant ainsi que de celles des autorités compétentes. Seules les personnes qualifiées sont autorisées à utiliser de telles substances, en se servant exclusivement du matériel agréé, hors la période précédant la récolte, en accord avec le protocole de production.

## 8. Récolte

8.1 La récolte doit s'effectuer lorsque les plantes ont atteint la qualité optimale pour l'usage auquel elles sont destinées.

8.2 Les plants endommagés ou morts doivent être éliminés.

8.3 La récolte doit se faire dans les meilleures conditions possibles. Pour ce faire, il convient d'éviter de récolter lorsque le sol est trop mouillé ou que l'humidité ambiante est élevée. Si la récolte doit malgré tout se dérouler dans des conditions d'humidité élevée, des précautions doivent être prises pour en éviter les inconvénients.

8.4 Pendant la récolte, il faut s'assurer que d'autres espèces ou variétés de cannabis ne soient pas mélangées à la récolte.

8.5 Le produit de la récolte ne doit pas entrer en contact direct avec le sol. Immédiatement après la récolte, il doit être conditionné, pour son transport, dans des containers propres et secs (ex: sacs de toile, paniers, boîtes).

8.6 Tous les containers doivent être propres et exempts de résidus de récoltes précédentes. Lorsqu'ils ne sont pas en usage les containers doivent être conservés au sec, à l'abri des parasites et des animaux domestiques.

8.7 Les dommages mécaniques et le compactage du cannabis pouvant conduire à des changements de qualité indésirables doivent être prohibés. C'est ainsi qu'il convient d'éviter :

- de trop remplir les sacs ou autres containers,
- de trop empiler un nombre excessif de sacs ou de boîtes.

8.8 Le cannabis fraîchement récolté doit être transformé aussi rapidement que possible après la récolte afin d'éviter une éventuelle altération thermique.

8.9 Le produit récolté doit être protégé des parasites et des animaux domestiques.

## 9. Transformation primaire

9.1 La transformation primaire comprend le lavage, le découpage avant séchage, la congélation, la distillation, le séchage, etc.

9.2 Lorsque le produit de la récolte arrive sur les lieux de transformation il doit être immédiatement déchargé et déballé. Avant d'être traité, le produit ne doit pas être exposé à la lumière directe du soleil (sauf cas spécifiques) et doit être protégé de la pluie.

## 9.3 Séchage

9.3.1 Le séchage de la récolte directement sur le sol ou à la lumière solaire directe doit être évité.

9.3.2 Il convient de s'assurer d'un séchage uniforme, dans un délai qui évite le développement de moisissures.

9.3.3 Dans le cas du séchage à l'air libre, la plante doit être étalée en couche mince. Afin d'assurer une bonne circulation de l'air, la claie de séchage doit être placée à une distance suffisante du sol.

9.3.4 Dans le cas où la plante n'est pas séchée à l'air libre, les conditions optimales comme la température ou le temps de séchage doivent faire l'objet d'un choix judicieux.

9.4 Des poubelles doivent être disponibles. Elles doivent être vidées et nettoyées quotidiennement. Les déchets doivent être collectés dans des sacs ou des containers fermés.

## 10. Conditionnement

10.1 Après des contrôles répétés et le retrait de tout élément indésirable ou ne présentant pas une qualité suffisante, le produit doit être conditionné dans des emballages propres et secs, de préférence neufs. Les mentions sur l'étiquette doivent être claires et celle-ci, composée de matériel non-toxique, doit être solidement fixée.

10.2 Les emballages réutilisables doivent avoir été bien lavés et séchés.

10.3 Le matériel de conditionnement doit être stocké dans un lieu sec, à l'abri des nuisibles et inaccessible par les animaux domestiques. Le matériel d'emballage ne doit pas contaminer le produit.

## 11. Stockage et distribution

11.1 Les produits secs conditionnés et les extraits doivent être stockés dans un local sec, correctement ventilé, dans lequel les variations de température sont minimales. Les produits frais doivent être stockés entre 1 et 5 degrés C ; les produits congelés doivent être conservés à une température égale ou inférieure à - 18°C (égale ou inférieure à -20°C pour un stockage de longue durée).

11.2 Dans le cas de transport en vrac, il est important d'éviter toute humidité. Afin d'empêcher le développement de moisissures ou de fermentation, il est recommandé d'utiliser des containers ventilés, des véhicules de transport munis d'un système de ventilation, de même que pour toute autre structure.

11.3 La décontamination des lieux de stockage pour lutter contre les nuisibles ne doit intervenir qu'en cas de besoin avéré et ne doit être conduite que par du personnel qualifié.

11.4 Lorsque la conservation par surgélation ou le traitement par vapeur saturée est utilisée pour lutter contre les nuisibles, l'humidité du produit doit être contrôlée à l'issue du traitement.

## 12. Dispositions particulières destinées à la production de cannabis à usage médical de qualité constante.

### 12.1 Herbes

a. Dans ces directives, un médicament « phytologique » s'entend comme un médicament qui contient exclusivement des drogues végétales ou des préparations dans lesquelles l'extrait végétal constitue l'élément actif.

b. Les drogues végétales sont des plantes ou des parties de plantes utilisées à l'état naturel à des fins médicales ou pharmacologiques. Une drogue végétale ou une préparation est considérée comme une seule substance active, que les constituants à activité thérapeutique soient connus ou non.

c. Les préparations de drogues végétales sont des drogues végétales réduites en poudre, extraits, teintures, graisses ou huiles essentielles, jus exprimés, résines ou gommes, etc., ainsi que les préparations obtenues par fractionnement, purification ou concentration.

d. Dans ce qui précède, les constituants chimiques isolés ou leurs mélanges ne sont pas considérés comme des préparations de drogues végétales.

e. Les préparations de drogues végétales peuvent contenir d'autre(s) composant(s) tel(s) que solvants, diluants, et conservateurs.

12.2 Si le cannabis est destiné à devenir une plante médicinale de qualité standard, il doit être cultivé selon des conditions standards qui feront que ses principes actifs seront de qualité constante. Le protocole de toutes les étapes de sa culture doit être disponible.

12.3 Le taux des principaux constituants, y compris le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) et le cannabidiol (CBD) est déterminé. Pour un certain nombre d'autres principes actifs comme GC- MS, GC, HPLC ou TLC, un marquage par une technique adaptée sera suffisant.

12.4 Jusqu'à ce qu'il soit prouvé que le non respect du standard de l'un des points énumérés n'altère pas la qualité du produit final, les étapes suivantes de la production doivent être standards:

- a. cultivateur du plant de cannabis
- b. substrat de culture
- c. longueur des jours
- d. intensité lumineuse
- e. couleur et température de la lumière
- f. taux d'humidité atmosphérique
- g. température ambiante
- h. irrigation
- i. ventilation
- j. âge de la plante au moment de la récolte ;
- k. heure, dans la journée, de la récolte.

12.5 Jusqu'à ce qu'il soit prouvé que le non respect du standard de l'un des points énumérés n'altère pas la qualité du produit final, les étapes suivantes doivent respecter le standard pendant le séchage.

- a. taux d'humidité atmosphérique ;
- b. température ambiante ;
- c. ventilation ;
- d. temps de séchage.

### 13. **Traçabilité**

13.1 Tous les procédés ou procédures qui pourraient affecter la qualité du produit doivent être consignés dans le registre du suivi de chaque lot. Cette obligation concerne particulièrement les points suivants :

- a. lieu de culture et nom de la personne responsable ;
- b. détail des cultures précédentes sur la parcelle concernée ;
- c. nature, origine et quantité de plantes mères ;
- d. produits chimiques et autres substances utilisés pendant la culture (fertilisants, pesticides, herbicides...) ;
- e. les conditions de culture standard, lorsqu'elles sont applicables ;
- f. les évènement(s) particulier(s) intervenu(s) pendant la période de culture ou de récolte et pouvant avoir eu un effet sur les composants chimiques (maladies, rupture temporaire du protocole standard de culture), particulièrement en période de récolte ;
- g. nature et quantité de produit ;
- h. date(s) et heure(s) de la journée à la(les)quelle(s) s'est déroulée la récolte ;
- i. conditions de séchage ;
- j. mesures employées pour contrôler les indésirables.

13.2 Les rapports d'analyses du sol doivent être conservés dans le dossier.

13.3 Origine

13.3.1 L'origine de tous les lots doit être clairement indiquée par étiquetage (ex. par un numéro de lot). Ceci doit être fait aussi tôt que possible dans la procédure.

13.3.2 Des lots d'origines géographiques diverses peuvent être mélangés à la condition expresse d'être semblables et que le mélange soit homogène. Tout mélange de lots doit être signalé.

13.3.3 Il doit être signalé dans la documentation de chaque lot que les procédures de culture, de récolte et de transformation se sont déroulées conformément aux normes prescrites.

13.4 Toutes les parties intervenant à quelque niveau que ce soit de la production doivent exiger de leurs interlocuteurs tous les documents établissant la traçabilité de chaque lot.

13.5 Les résultats d'audit doivent faire l'objet d'un rapport. Les rapports d'audit et les résultats d'analyses concomitantes ou tout autre document doivent être conservés un minimum de dix années.

## 14. **Surveillance et sécurité du matériel**

14.1 Le bâtiment dans lequel le cannabis est cultivé, transformé, conditionné et stocké doit être suffisamment sécurisé. Le bâtiment doit pouvoir résister aux attaques et seul le personnel accrédité doit pouvoir y accéder.

14.2 Le personnel affecté aux opérations de production du cannabis doit être accrédité par son employeur. Lors de la signature du contrat d'approvisionnement le fournisseur désigne les personnes accréditées et indique le mode de contrôle.

14.3 Il doit exister une gestion équilibrée du cannabis.

14.4 Les déchets doivent être stockés de telle sorte que la fraude soit impossible. Si les déchets sont collectés dans des sacs ils doivent être immédiatement stockés dans des containers verrouillés (benne compacteuse).